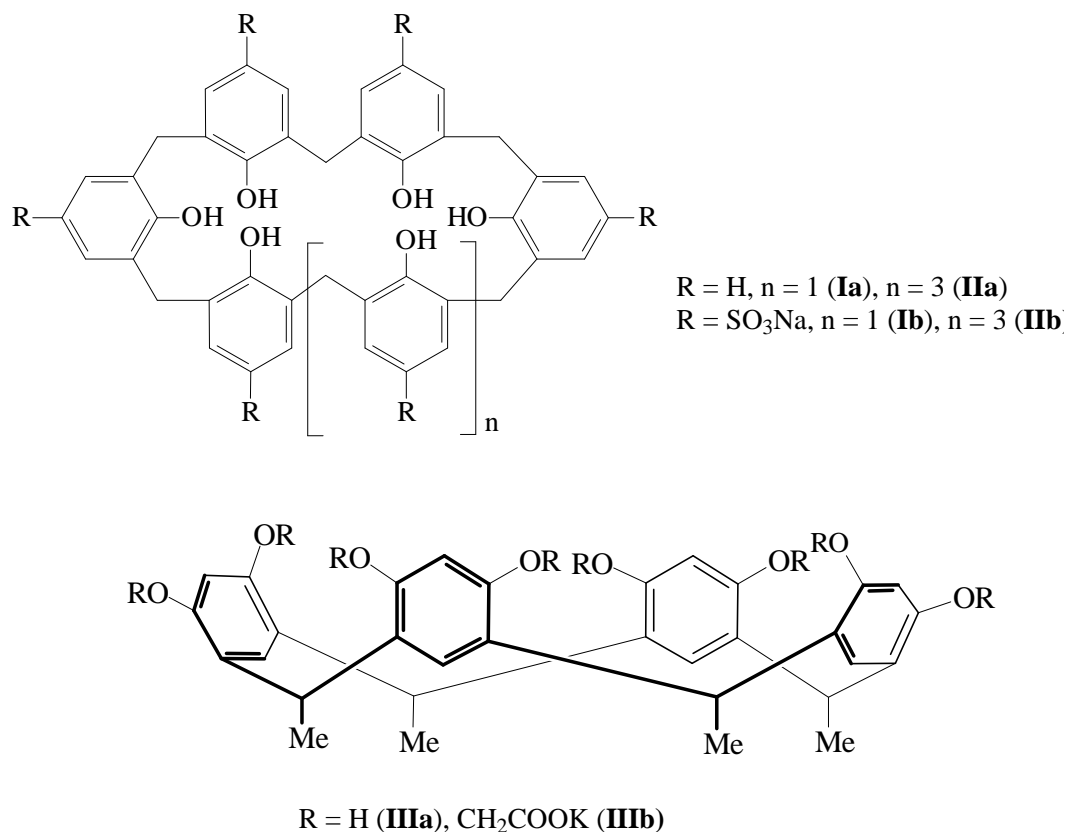


### 1. Mitsunobu O-alkilezés/ciklizáció kalix[n]arénekkal és kalix[4]rezorcinarénekkal

A pályázati tervnek megfelelően a kalix-és tiakalix[4]arének alkoholokkal és glikolokkal végzett regioszelektív O-alkilezési/ciklizációs reakciókat [1,2,3] megpróbáltuk kiterjeszteni a nagyobb méretű kalix[6 és 8]arénekre (**Ia**, **Ia**) valamint a vegyületcsaládhoz sorolt C-alkil-rezorcinarénekre (**IIIa**) (1. ábra). Sajnos a nagyobb gyűrűméret és a hidroxilcsoportok nagy száma miatt preparatív célra használható regio-és sztereoszelektivitást nem sikerült elérni sem egyszerű alifás alkoholokkal, sem glikolokkal.



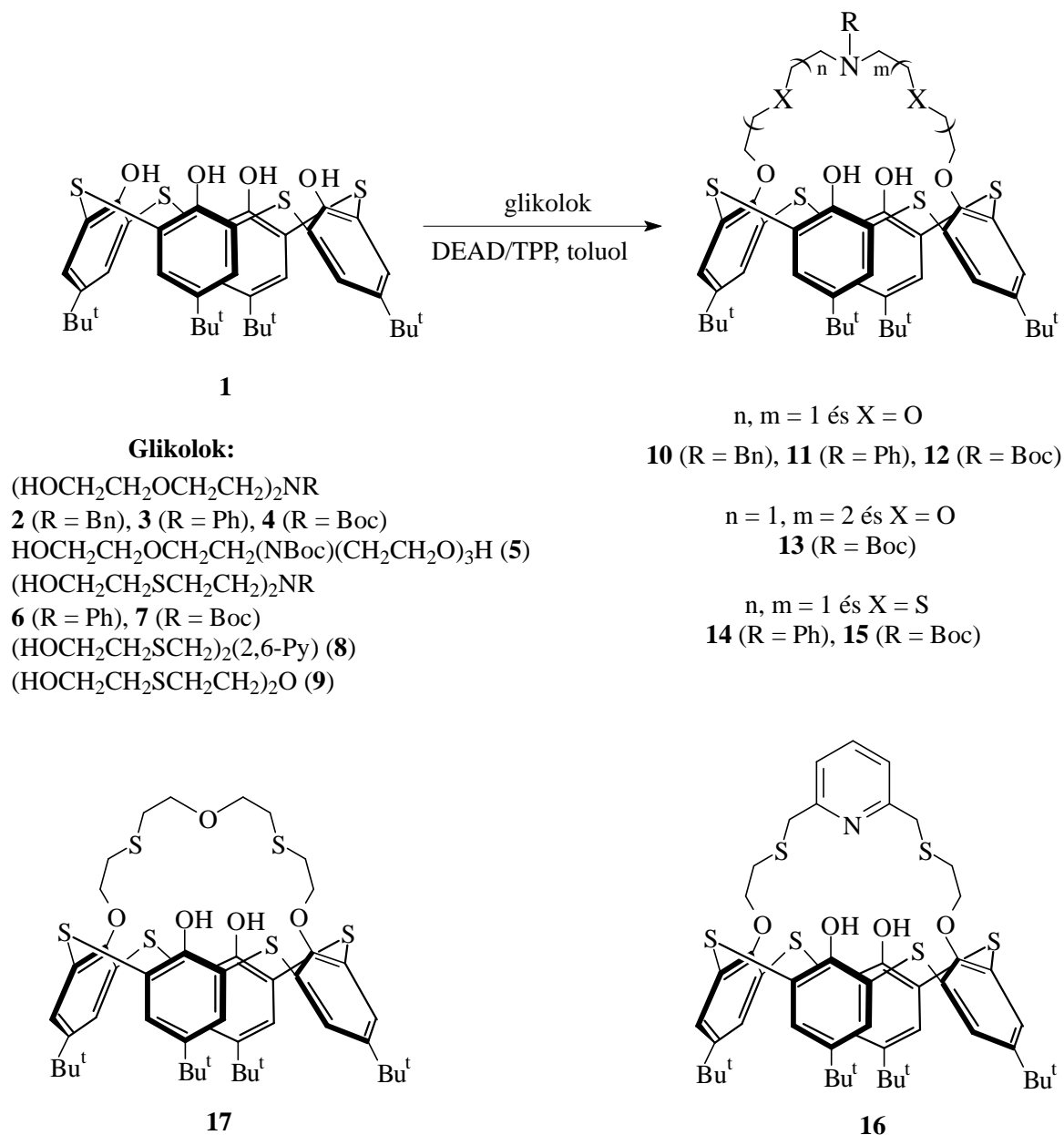
1. ábra

Mivel a **Ia-IIIa** makromolekulákat elő kellett állítanunk, hogy munkánk ne vesszen kárba, vízzoldható **Ib-IIIb** sókká (1. ábra) alakítva terveztük komplexkémiai hasznosításukat. Több hazai és külföldi kutatóval (Kunsági-Máté S., PE Általános és Fizikai Kémiai Tanszék; Kubinyi M., BME Fizikai Kémia Tanszék; Nikolelis, D. R., Univ. Athens, Görögország; Demura, M., Hokkaido Univ., Sapporo, Japán), közösen kialakított kutatási terv alapján számos cikket publikáltunk fenolokkal [a-e], C<sub>60</sub>-nal [f], oxazin festékekkel [g], biogén aminokkal [h,i] és egyéb semleges molekulákkal [j] végzett komplexkémiai tanulmányokról. Minthogy ezek a kutatások nem szerepeltek pályázatunkban, OTKA számunk sincs feltüntetve a cikkekben.

További kutatásaink során ezért a kalix[4]arénekre-és BINOL-ra sikeresen alkalmazott szelektív Mitsunobu alkilezés/ciklizáció e vegyületcsaládokon belüli kiterjesztésén fáradoztunk. Fő célunk a reakció kémiai lehetőségeinek megismerése volt, de emellett törekedtünk arra, hogy a molekulakör sajátos komplexkémiai tulajdonságait hordozó ionoforokat is szintetizáljunk, amelyek alkalmasak lehetnek elektroanalitikai vagy optikai szenzorok kifejlesztésére.

## 2. Tiakalix[4](aza/tiakorona-5/6)éter ionoforok szintézise

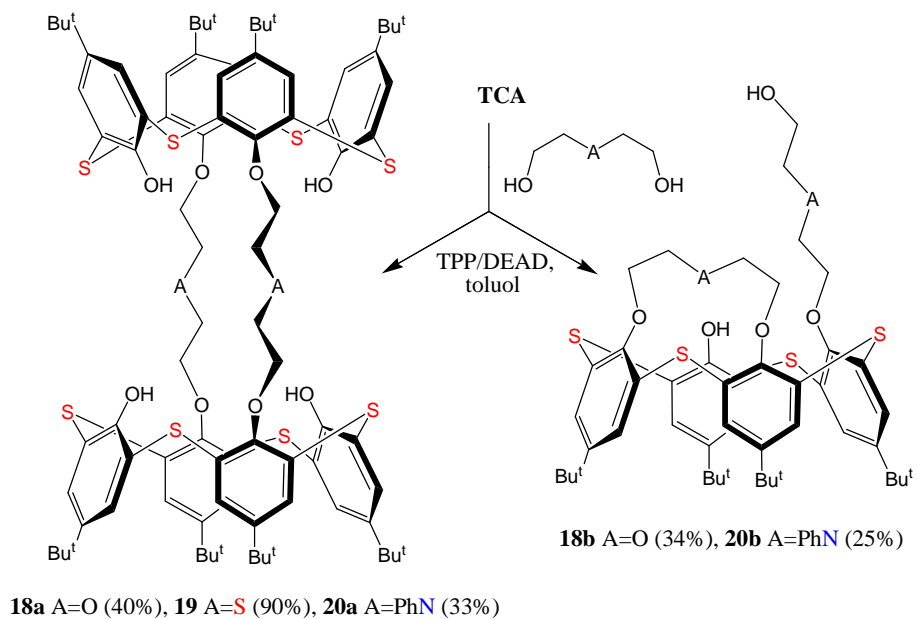
A tiakalix[4]arének Mitsunobu ciklizációját oligoetilén-glikolok aza- és tia-analagonjaira kiterjesztve számos tiakalix[4](aza/tiakorona-5/6)étert szintetizáltunk (2. ábra).



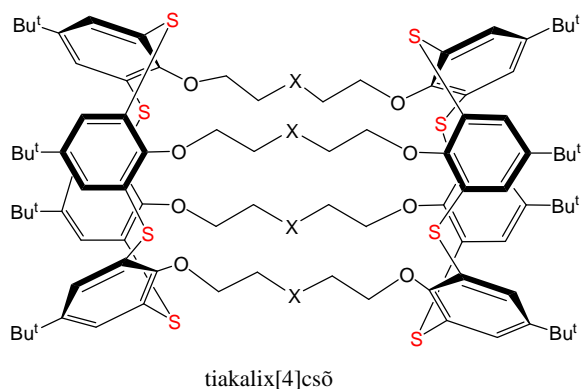
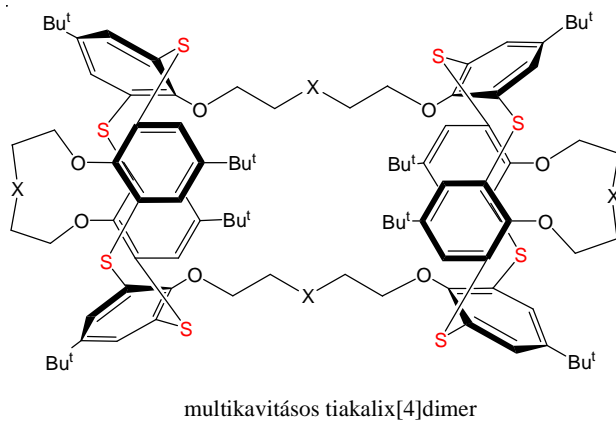
Néhány molekula (**11**, **14**, **16**, **17**) *O*-alkilezésével, esetenként az anilinegység azokapcsolásával lipofil ionoforokat állítottunk elő és vizsgáltuk komplexkéimiai tulajdonságaikat átmenetifém ionok jelenlétében NMR, UV-vis spektroszkópiával és elektroanalitikai módszerrel [1].

## 3. Tiakalix[4]dimerek vs. koronaéterek

Megállapítottuk, hogy dietilénglikollal és aza/tiaanalogonjaival végzett Mitsunobu reakcióban a glikoltól függően **18a**, **19**, **20a** tiakalix[4]dimerek és/vagy **18b**, **20b** (korona-3)éterek keletkeznek (3. ábra). Utóbbiak inherens kiralitással bírnak, **20b** enantiomerjeit királis HPLC-vel elválasztottuk és CD-vel azonosítottuk.



3. ábra

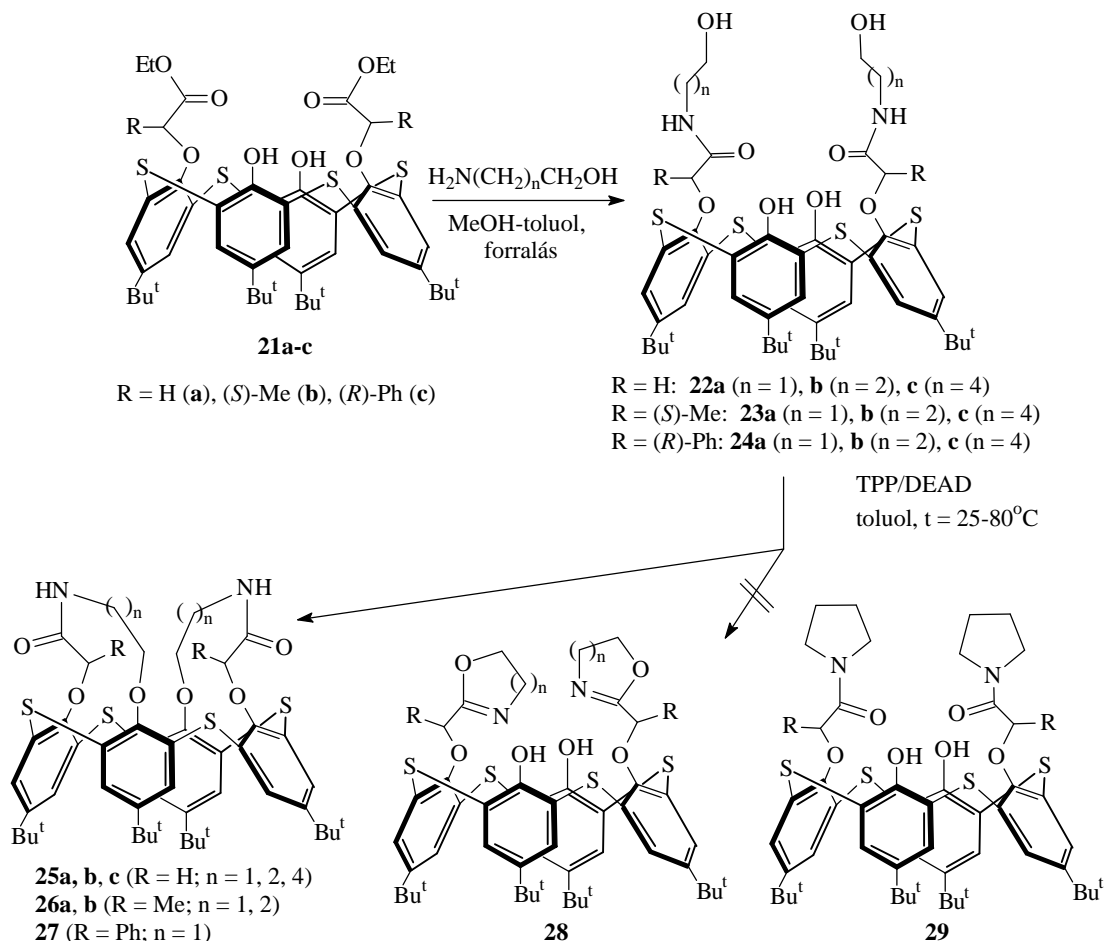


4. ábra

A **19a** molekula esetében megkíséreltünk tiakalix[4]csövet előállítani, ami várhatóan egy szintetikus ioncsatornaként viselkedne, de minden körülmények között multikavitásos dimerekhez jutottunk [2] (4. ábra).

#### 4. Tiakalix[4]arén-1,3-bisz(N- $\omega$ -hidroxialkilamidok) Mitsunobu ciklizációja

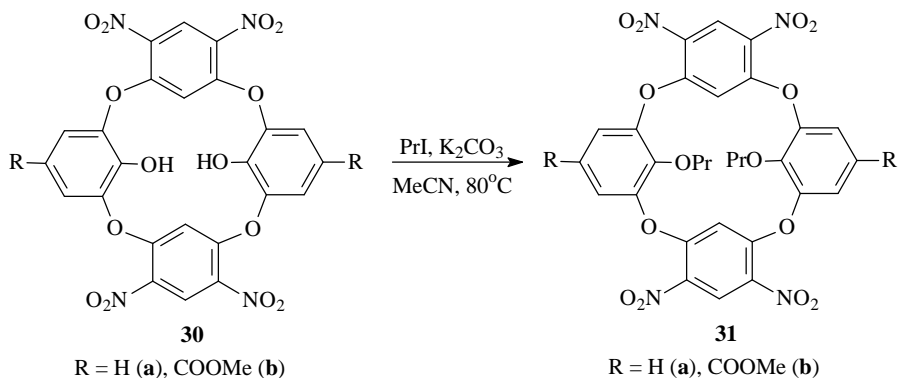
A **22-24** bisz(hidroxialkilamidok) ciklizációja kemoszelektív módon játszódott le és kizárólag **25-27** kétszeresen áthidalt, inherens kiralitású makrociklusos karboxamidok keletkeztek (5. ábra). A termékek racemát jellegét királis shift reagens jelenlétében felvett  $^1\text{H}$  NMR spektrummal és királis HPLC-vel igazoltuk [3].



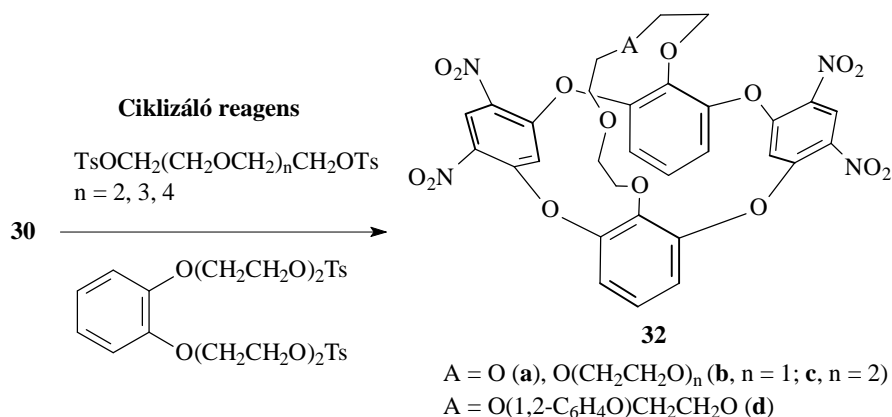
5. ábra

#### 5. Oxakalix[4]arén diolok O-alkilezési és gyűrűzárási reakciói

Vizsgáltuk a közelmúltban leírt **30** oxakalix[4]arén diolok O-alkilezését és megállapítottuk, hogy alkoholokkal Mitsunobu reakcióban nem alkilezhetők, csak hagyományos körülmények között (6. ábra). Elsőként szintetizáltunk **32** oxakalix[4]koronaétereket (7. ábra) és megállapítottuk, hogy a termékek – az erősen torzult 1,3-alt konformációja miatt – érdemleges alkálifém ion extrakciót nem mutatnak [4].



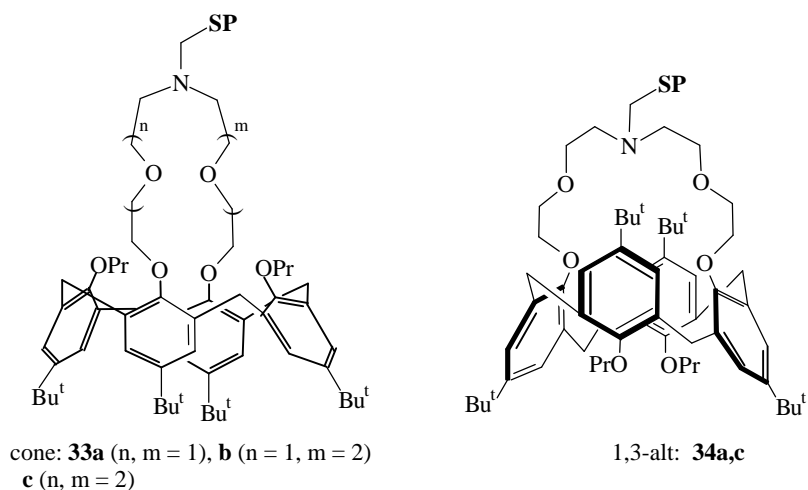
6. ábra



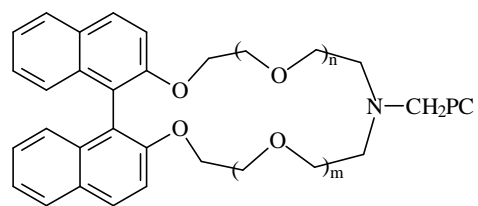
7. ábra

## 6. Fotokrom indikátor csoportokkal ellátott kalix[4]-és 1,1'-binafto(korona)éterek

Különböző tagszámú azakoronaéter gyűrűvel áthidalt kalix[4]arén (**33,34**)-és 1,1'-binaftol (**35-37**) származékot szintetizáltunk, melyeket a nitrogén atomhoz kapcsolt fotokrom csoportokkal láttunk el (8a,b. ábra). Ezek izomerizációs egyensúlyát különböző hullámhosszú fénnel (UV vagy látható) lehet reverzibilisen eltolni egyik- vagy másik irányba, de befolyásolható komplexképzéssel is. Tanulmányoztuk a gyűrűs (**SP**, **NP**, **NO**, színtelen) és nyíltláncú (**SPM**, **NOQ**, **NPQ**, színes) forma izomerizációját sötétben, alkáli-, alkáliföldfém- és átmenetifém ionok jelenlétében UV-vis spektrofotometriával. Megállapítottuk, hogy a színeződési folyamatot leginkább a nagy pozitívtöltés sűrűségű, kétértékű ionok váltják ki, de mértéke függ a fotokrom csoport minőségétől, a koronaéter gyűrűtagszámtól és – **33, 34** esetében - a váz konformációjától [5,6].



8a. ábra



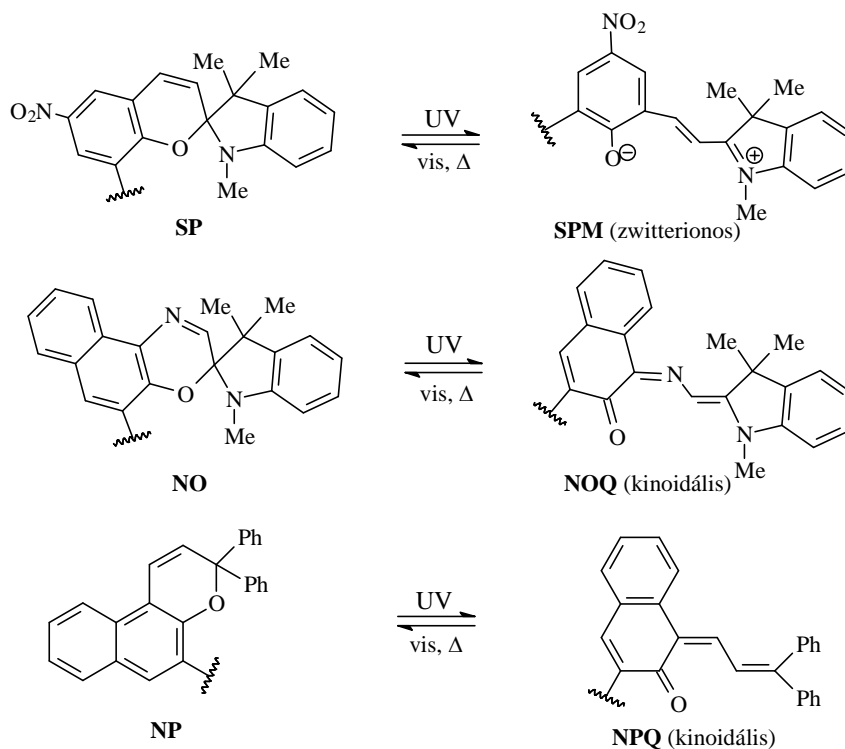
(*S*)-**35a-c** (PC: spiropiran, **SP**)

(*S*)-**36a,b** (PC: spironaftoxazin, **NO**)

(*S*)-**37a,b** (naftopiran, **NP**)

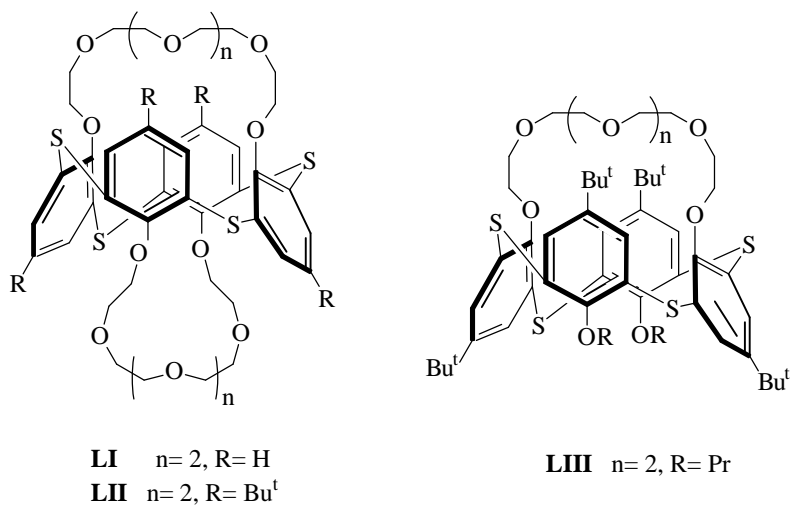
**a** ( $n, m = 1$ ), **b** ( $n, m = 2$ ), **c** ( $n = 1, m = 2$ )

#### Fotokrom csoportok (PC)



8b. ábra

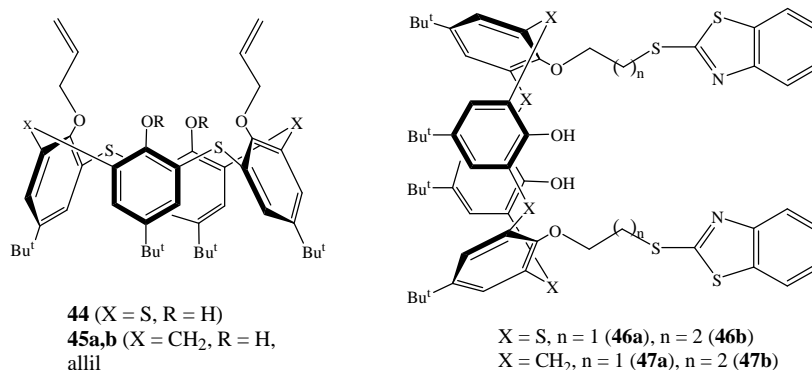
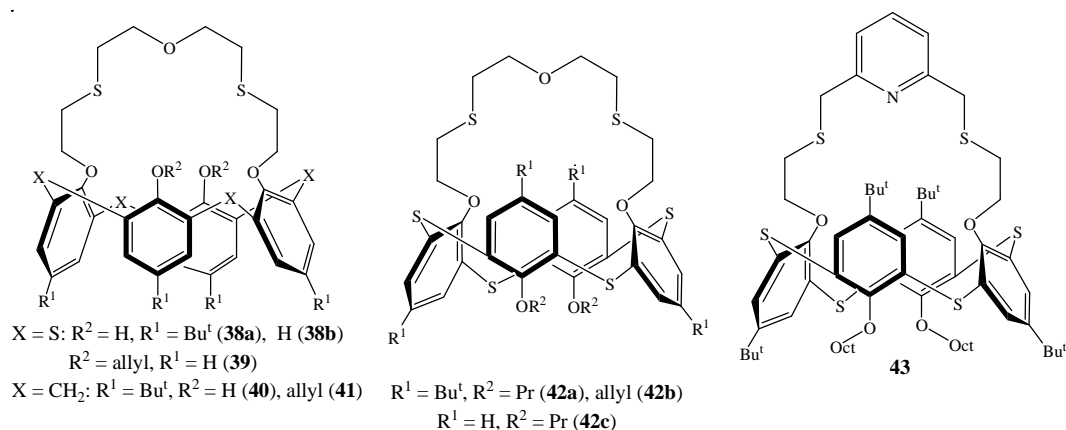
### 7. 1,3-alt-Tiakalix[4](korona-6)éter alapú $\text{Cs}^+$ ionszelektív potenciometriás elektródok kifejlesztése



9. ábra

A vizsgált ligandumok közül **LIII** mono-koronaéter származékból készített PVC membrán ISE mutatta a legnagyobb szelektivitást a többi alkálifém ionnal szemben, átmeneti-és nehézfém ionok nem zavarják az elektród működését, amely  $10^{-7}$  M koncentrációig lineáris Nernsti választ ad, s így alkalmas lehet radioaktív izotópokkal szennyezett víz céziumtartalmának mérésére [7].

## 8. Ezüstionok szelektív komplexálására alkalmas, lineáris/gyűrűs donor csoportokat tartalmazó kalix-és tiakalix[4]arének szintézise és komplexkéimiai vizsgálata



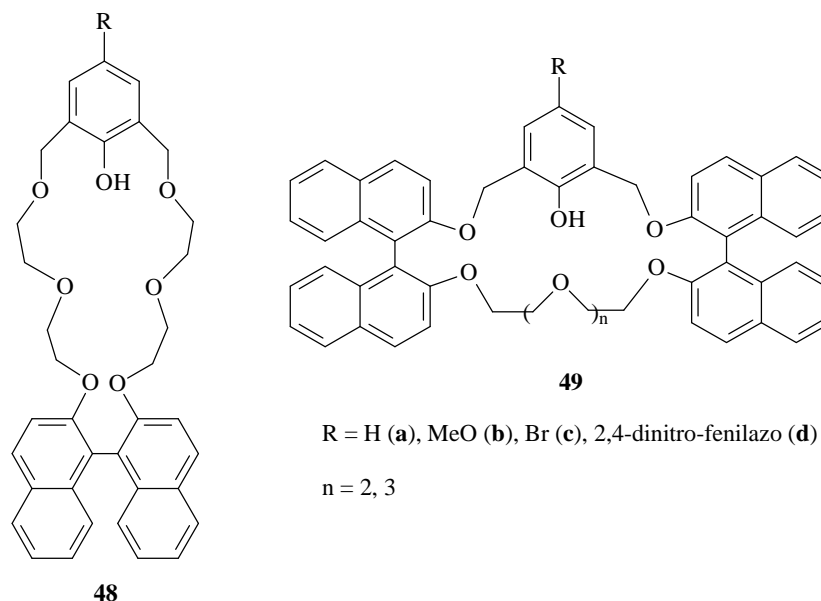
10. ábra

A 10. ábrán bemutatott ligandumaink Ag<sup>+</sup> ionnal szembeni viselkedését <sup>1</sup>H NMR spektroszkópiával tanulmányoztuk. Megállapítottuk, hogy az S<sub>2</sub>O(N) donoratomokat tartalmazó koronaéterek közül az 1,3-alt **42a** és **43** mutatják a legnagyobb affinitást az ezüstionhoz, míg a **44,45** molekulák π-kation kölcsönhatása és **46,47** bisz-benzotiazolok S,N-kelációja gyengébb [8]. A potenciometriás ezüstszenzorok kifejlesztésére kiválasztott **42a** és **43** a ma elérhető legnagyobb Ag<sup>+</sup> szelektivitást mutatja, érzékenysége a szub-nanomoláris tartományt is eléri [9].

**42a és 43**

## 9. Ionizálható azofenol kromofort tartalmazó mono-és bisz(binaftokorona)éterek szintézise és optikai vizsgálata akirális-és királis aminok jelenlétében

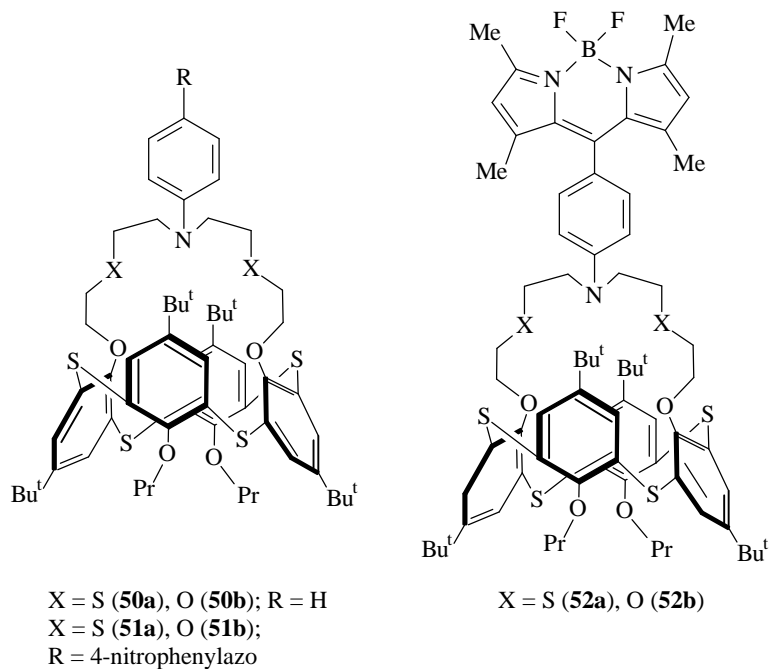
A **48d** és **49d** (n = 2) kromogén koronaéterek alifás-, aliciklusos-és aralkilaminokkal deprotonálódva jellegzetes színreakciót adtak, amely **48d** esetében primer-és szekunder aminokra szelektív volt a képződő ammonium-fenolat komplex kialakulása miatt, míg tercier aminok nem reagáltak. A **49d** bisz(binafto) származék nem mutatott érdemleges szelektivitást az aminok rendűsége tekintetében. Az (S)-**48d** enantiomer esetében (+)-efedrinnel jelentős királis felismerést tapasztaltunk a (-) enantiomerhez képest [10]



11. ábra

### 10. BODIPY fluoreszcens jelzőcsoportot tartalmazó tiakalix[4](aza/tia-korona-5)éter szintézise, optikai és elektroanalitikai vizsgálata

Az **50a,b** tiakalix[4](korona-5)éterekből **51a,b** kromo- és **52a,b** fluoroionoforokat állítottunk elő. Míg az X = O származékok nem adtak érdemleges optikai választ egy- és kétértékű kationokra, addig **52a** oldatban fluoreszcens  $\text{Cu}^{2+}$  ( $\text{Fe}^{3+}$ ,  $\text{Hg}^{2+}$ ), míg PVC membránban potenciometriás  $\text{Ag}^+$ -szelektivitást mutatott [11].



12. ábra

Az 1. témakörben megjelent, OTKA hivatkozás nélküli közlemények



- a. Kunsági-Máté, S.; Szabó, K.; Lemli, B.; **Bitter, I.**; Nagy, G.; Kollár, L. Increased complexation ability of water-soluble resorcin[4]arene octacarboxylate toward phenol by the assistance of  $\text{Fe}^{2+}$  ions, *J. Phys. Chem. B* **2004**, *108*, 15519-15522
- b. Kunsági-Máté, S.; Szabó, K.; Lemli, B.; **Bitter, I.**; Nagy, G.; Kollár, L. Host-guest interaction between water-soluble calix[6]arene hexasulfonate and p-nitrophenol, *Thermochim. Acta* **2005**, *425* (1-2), 121-126
- c. Kunsági-Máté, S.; Szabó, K.; **Bitter, I.**; Nagy, G.; Kollár, L. Unexpected effect of charge density of the aromatic guests on the stability of calix[6]arene-phenol complexes, *J. Phys. Chem. A* **2005**, *109*, 5237-5242
- d. Kunsági-Máté, S.; Szabó, K.; Szabó, E. L.; **Bitter, I.**; Nagy, G.; Kollár, L. The effect of the electron density distribution on the entropy change during complex formation of calix[6]arene hexasulfonate host with *ortho*- and *para*-cresols as guests. *Supramol. Chem.* **2006**, *18*, 245-250
- e. Kunsági-Máté, S.; Szabó, K.; **Bitter, I.**; Desbat, B.; Bruneel, J.-L.; Kollár, L. Complexation of phenols by calix[4]arene diethers in a low-permittivity solvent. Self-switched complexation by 25,27-dibenzyloxycalix[4]arene. *J. Phys. Chem. B* **2007**, *111*, 7218-7223
- f. Kunsági-Máté, S.; Szabó, K.; **Bitter, I.**; Nagy, G.; Kollár, L. Complex formation between water-soluble calixarenes and C60 fullerene, *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 1387-1390
- g. Kubinyi, M.; Vidóczy, T.; Varga, O.; Nagy, K.; **Bitter, I.** Absorption and fluorescence spectroscopic study on complexation of Oxazine 1 dye by calix[8]arenesulfonate, *Appl. Spectr.* **2005**, *59*, 134-138
- h. Demura, M.; Yoshida, T.; Hirokawa, T.; Kumaki, Y.; Aizawa, T.; Nitte, K.; **Bitter, I.**; Tóth, K. Interaction of dopamine and acetylcholine with an amphiphilic resorcinarene receptor in aqueous micelle system: *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2005**, *15*, 1367-1370
- i. Nikolelis, D. R.; Siontorou, C.; Theoharis, G.; **Bitter, I.** Flow injection analysis of mixture of dopamine, adrenaline and ephedrine in human biofluids using stabilized after storage in air lipid membranes with a novel incorporated resorcin[4]arene receptor. *Electroanal.* **2005**, *17*, 887-894
- j. Peles-Lemli, B.; Peles-Lemli, J.; Kunsági-Máté, S.; **Bitter, I.**; Nagy, G.; Kollár, L. Competitive thermodynamic and kinetic processes during dissociation of some host-guest complexes of calix[4]arene derivatives *J. Incl. Phenom. Macrocycl. Chem.* **2007**, *59*(3-4), 251-256

#### A pályázati munkáról megjelent közlemények

1. Csokai V.; Bitter, I. Unprecedented cyclisations of calix[4]arenes with glycols under the Mitsunobu protocol, Part 4. An expedient route to thiacalix[4](aza-and thia)crowns, *Supramol. Chem.* **2004**, *16*, 611-619
2. Csokai, V.; Balázs, B.; Tóth, G.; Horváth, Gy.; Bitter, I. Unprecedented cyclisations of calix[4]arenes with glycols under the Mitsunobu protocol, Part 3. Thiacalix[4]crowns versus dimers *Tetrahedron*, **2004**, *60*, 12059-12066
3. Csokai, V.; Simon, A.; Balázs, B.; Tóth, G.; Bitter, I. Chemoselective ring closure of thiacalix[4]arene 1,3-bis(N- $\omega$ -hydroxyalkylamides) via Mitsunobu reaction *Tetrahedron* **2006**, *62*, 2850-2856
4. Csokai, V.; Kulik, B.; Bitter, I. The first synthesis of functionalized oxacalix[4]crown ethers *Supramol. Chem.* **2006**, *18*, 111-115
5. Kőszegi, É.; Grün, A.; Bitter, I. 1,1'-Binaphtho(aza)crowns carrying photochromic signalling unit, I. Synthesis, characterization and cation recognition properties, *Supramol. Chem.* **2006**, *18*, 66-76

6. Grün, A.; Kerekes, P.; Bitter, I. Synthesis, characterization and cation-induced isomerization of photochromic calix[4](aza)crown-indolospiropyran conjugates. *Supramol. Chem.* **2008**, *20*, 0000 (nyomdában)
7. Bereczki, R.; Csokai, V.; Grün, A.; Bitter, I.; Tóth, K. Crown bridged thiacalix(4)arenes as cesium selective ionophores in solvent polymeric membrane electrodes *Anal. Chim. Acta* **2006**, *569*, 42-49
8. Csokai, V.; Grün, A.; Balázs, B.; Simon, A.; Tóth, G.; Bitter, I. Functionalized thiacalix- and calix[4]arene-based Ag<sup>+</sup> ionophores: synthesis and comprehensive NMR study *Tetrahedron* **2006**, *62*, 10215-10222
9. Szigeti, Zs.; Malon, A.; Vigassy, T.; Csokai, V.; Grün, A.; Wygladacz, K.; Nan Ye, Chao Xu, Bitter, I.; Rathore, R.; Bakker, E.; Pretsch, E. Novel potentiometric and optical Ag<sup>+</sup>-selective sensors with subnanomolar detection limit. *Anal. Chim. Acta* **2006**, *572*, 1-10
10. Csokai, V.; Kádár, M.; Ha Mai Diem Lan, Varga, O.; Tóth, K.; Kubinyi, M.; Bitter, I. Synthesis, optical and electroanalytical characterization of a thiacalix[4](N-phenylazacrown-5)ether-BODIPY ionophore. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 1058-1063
11. Kőszegi, É.; Grün, A. Bitter, I. Synthesis of chiral phenolic 1,1'-binaphthocrown ethers and some proton-ionisable chromogenic derivatives. *Supramol. Chem.* **2008**, *20*, 0000 (nyomdában)